

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 103-30

⑱ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 K 31-19

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 24 32 560 A1

⑪

# Offenlegungsschrift 24 32 560

⑫

Aktenzeichen:

P 24 32 560.8

⑬

Anmeldetag:

6. 7. 74

⑭

Offenlegungstag:

22. 1. 76

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

㉔

Bezeichnung:

Neue Phenoxyalkylcarbonsäurederivate und Verfahren zur Herstellung derselben

㉖

Anmelder:

Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim

㉗

Erfinder:

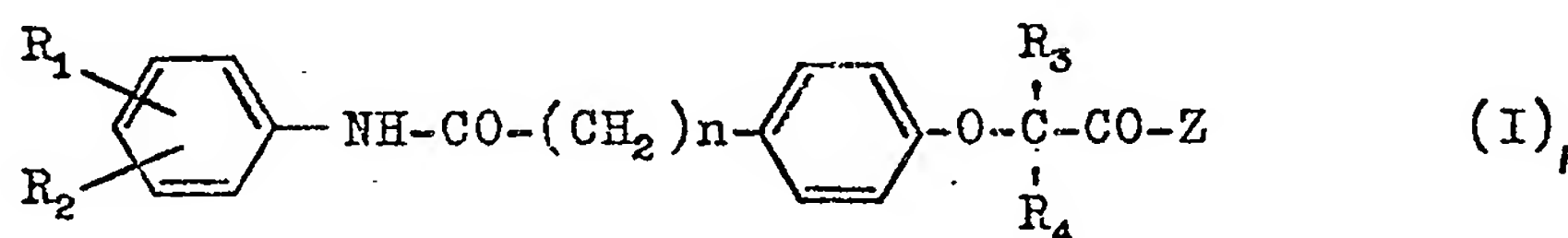
Witte, Ernst-Christian, Dr.rer.nat.; Stach, Kurt, Dr.-Ing.;  
Thiel, Max, Dr.rer. nat.; Schmidt, Felix Helmut, Dr.rer.nat.;  
Stork, Harald, Dr.med.; 6800 Mannheim

DT 24 32 560 A1

# Neue Phenoxyalkylcarbonsaeurederivate und Verfahren zur Herstellung derselben

Die vorliegende Erfindung betrifft Phenoxyalkylcarbonsaeurederivate, Verfahren zur Herstellung derselben sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln mit lipidsenkender Wirkung.

Die Struktur der neuen Verbindungen wird durch die Formel I wiedergegeben:



in welcher  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff, Halogen, eine niedere Alkoxy- oder eine niedere Alkylgruppe,  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe,  $n$  die Zahlen 1 bis 3 und  $Z$  eine Hydroxy- oder niedere Alkoxygruppe bedeuten.

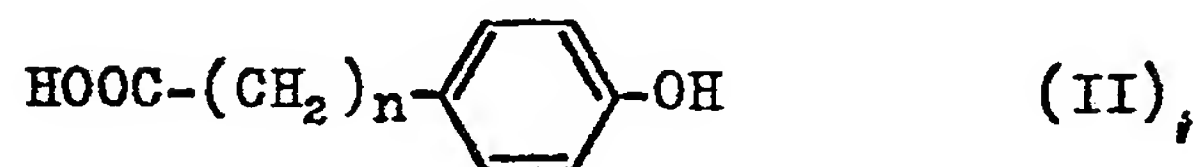
Die niederen Alkyl- oder Alkoxygruppen können 1-6, vorzugsweise 1-3 Kohlenstoffatome enthalten.

Die Verbindungen sowie ihre pharmakologisch vertraeglichen Salze zeigen im Tierversuch eine starke Senkung der Serumlipide, ohne daß dabei unerwuenschte Nebenwirkungen auftreten. Die erfindungsgemaßen Verbindungen und ihre Salze sind deswegen wirksame Arzneimittel gegen Atherosklerose. Sie sind weiterhin wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Antibiotika mit  $\beta$ -Lactamstruktur.

./.

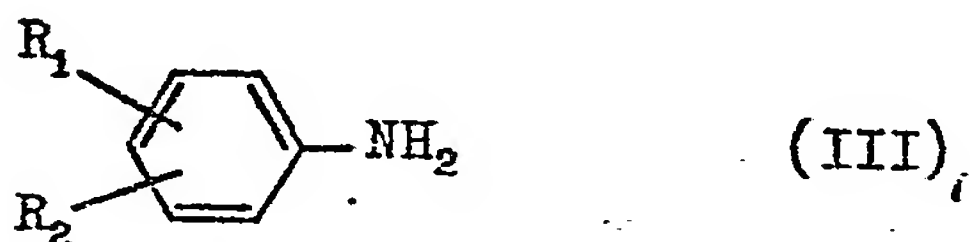
2432560

Die Herstellung der Verbindungen I ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein Derivat einer Carbonsäure der allgemeinen Formel II



in welcher n die obengenannte Bedeutung hat,

gegebenenfalls unter intermediärem Schutz der Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise mit einem Anilin der allgemeinen Formel III



worin  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die obengenannte Bedeutung haben, bzw. einem reaktiven Derivat desselben,

und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und Z die oben angegebene Bedeutung haben und X eine reaktive Gruppe darstellt,

oder für den Fall, daß  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  niedrigere Alkylgruppen bedeuten, mit einem Gemisch aus einem aliphatischen Keton, einem Alkali-

./.

509884/1179

hydroxid und Chloroform umgesetzt, worauf man gegebenenfalls den Substituenten Z anschließend an die Kondensation in an sich bekannter Weise umwandelt und die erhaltenen Verbindungen I gewünschtenfalls in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man gewünschtenfalls alle drei Komponenten gleichzeitig zur Reaktion bringen; zweckmäßig führt man die Umsetzung aber in zwei Stufen durch. Die Kondensation der Verbindung der allgemeinen Formel II mit den Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV wird vorzugsweise so durchgeführt, daß man zunächst eine der beiden reaktiven Gruppen der Verbindung der Formel II mit einer leicht abspaltbaren Schutzgruppe blockiert, die erhaltene Verbindung mit einem Anilin der allgemeinen Formel III bzw. mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umsetzt, die Schutzgruppe wieder abspaltet und anschließend dieses reaktive Zwischenprodukt mit der noch nicht eingesetzten Verbindung der Formel IV bzw. einem Anilin der Formel III umsetzt.

Die Umsetzung der an der Hydroxygruppe geschützten Carbonsäure der allgemeinen Formel II mit einem Anilin der Formel III erfolgt zweckmäßig in Form eines reaktiven Derivates. Als solche reaktiven Derivate kommen insbesondere die Halogenide, Anhydride, die gemischten Carbonsäure-Kohlensäureanhydride oder Imidazolide infrage. Diese können z.B. unter den Bedingungen der Einhorn-Reaktion, d.h. durch Zusatz eines tertiären Amins (wie z.B. Pyridin, Dimethylanilin oder Triäthylamin) mit dem Anilin der Formel III umgesetzt werden, wobei als inertes Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan oder ein Überschuß des tertiären Amins dient. Weiter bevorzugt ist eine vorhergehende Blockierung der phenolischen Hydroxygruppe durch Veresterung, insbesondere aber durch Verätherung, z.B. durch Benzylierung, oder durch Verätherung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV.

./.

509884/1179

Andererseits können auch reaktive Derivate der Aniline der Formel III mit einer an der Hydroxygruppe geschützten Carbonsäure der Formel II zur Umsetzung gebracht werden. Als solche reaktiven Derivate der Aniline der Formel III sind z.B. die Phosphorazoamide zu nennen, welche in situ entstehen, wenn man zur Lösung des Anilins der Formel III ein Phosphortrihalogenid, z.B. Phosphortrichlorid gibt. Als Lösungsmittel und gleichzeitig als Säurefänger wendet man ein tertiäres Amin, z.B. Pyridin an. Führt man diese Umsetzung in Gegenwart der an der Hydroxyfunktion geschützten Carbonsäure der Formel II durch, so erhält man unmittelbar die gewünschten Anilide mit geschützter Hydroxyfunktion.

Für eine primäre Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel IV ist es vorteilhaft, die Carboxylfunktion der Verbindung der Formel II in eine Estergruppe umzuwandeln. Dies geschieht z.B., indem man die äthanolische Lösung der Verbindung der Formel II mit Chlorwasserstoff begast.

Als reaktive Verbindungen der allgemeinen Formel IV kommen insbesondere diejenigen infrage, bei denen X das Anion einer starken Säure, z.B. einer Halogenwasserstoff- oder Sulfonsäure darstellt. Die Reaktion wird begünstigt, wenn man die phenolische Hydroxygruppe der Verbindung der Formel II in Phenolat überführt, was z.B. mit Natriumalkoholat oder mit Alkalicarbonaten geschehen kann. Die Reaktion der beiden Komponenten wird in Lösungsmitteln, wie z.B. Toluol, Methyläthylketon, Alkohol oder Dimethylformamid, vorzugsweise in der Wärme durchgeführt.

Für den Fall, daß  $R_3$  und  $R_4$  niedere Alkylgruppen bedeuten, kann man anstelle der Verbindungen der allgemeinen Formel IV auch ein Gemisch aus einem entsprechenden Keton, Alkalihydroxid und Chloroform einsetzen; vorzugsweise erfolgt diese Umsetzung mit den Aniliden der Verbindungen der Formel II unter Verwendung von Aceton als aliphatischem Keton (vgl. hierzu Gazz. chim. ital. 77 (1947), S. 431).

Die gegebenenfalls im Anschluß an die Kondensation durchzuführende Umwandlung des Substituenten Z erfolgt beispielsweise durch Verseifung der Carbonsaeureester (Z = Alkoxy) zu den entsprechenden Carbonsaeuren (Z = Hydroxy) mit Mineralsaeuren oder Alkalihydroxiden in einem polaren Loesungsmittel (wie Wasser, Methanol, Aethanol, Dioxan oder Aceton). Vorteilhaft wird die Verseifung mit einer starken Base (wie Natrium- oder Kaliumhydroxid) in einem Gemisch aus Methanol und Wasser bei Raumtemperatur oder bei maeßig erhoehten Temperaturen durchgefuehrt.

Umgekehrt kann man aber auch die Carbonsaeuren in ueblicher Weise verestern oder Ester mit einem bestimmten Rest Z durch Umesterung in einen Ester mit einem anderen Rest Z umwandeln. Die Veresterung der Carbonsaeuren wird zweckmaeßig in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie z. B. Chlorwasserstoff, Schwefelsaeure, p-Toluolsulfosaeure oder eines stark sauren Ionenaustauschharzes, vorgenommen. Umesterungen hingegen erfordern den Zusatz einer geringen Menge einer basischen Substanz, z. B. eines Alkali- oder Erdalkalihydroxids oder eines Alkalialkoholats.

Zur Herstellung von Salzen mit pharmakologisch vertraeglichen organischen oder anorganischen Basen, wie z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Ammoniumhydroxid, Methylglukamin, Morpholin oder Aethanolamin koennen die Carbonsaeuren mit den entsprechenden Basen umgesetzt werden. Auch Mischungen der Carbonsaeuren mit einem geeigneten Alkalikarbonat bzw. -hydrogenkarbonat kommen in Betracht.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfs-



stoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Äthanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyoxäthylenderivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette oder feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten. Für die äußerliche Anwendung können die erfindungsgemäßen Substanzen der Formel I auch in Form von Pudern und Salben verwendet werden; sie werden dazu z.B. mit pulverförmigen, physiologisch verträglichen Verdünnungsmitteln bzw. üblichen Salbengrundlagen vermischt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird anhand der nachstehenden Beispiele näher erläutert.

./.

B e i s p i e l 1

2-{4-[2-(Anilinocarbonyl)-äthyl]-phenoxy}-2-methyl-propionsäureäthylester

Ein Gemisch aus 18 g 3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäureanilid, 200 ml abs. Methylaethylketon und 28 g pulverisiertem Kaliumcarbonat wird unter Rühren 2 Stunden auf Rückflußtemperatur gehalten. Dann gibt man 36,5 g  $\alpha$ -Brom-isobuttersäureäthylester zu und hält 8 Stunden auf Rückflußtemperatur. Man saugt ab, dampft das Filtrat im Vakuum ein und nimmt den Eindampfdruckstand in Äther auf. Nach Ausschütteln der ätherischen Phase mit verdünnter Natronlauge und Waschen mit Wasser wird über Calciumchlorid getrocknet, dann eingedampft, zum Schluß im Ölpumpenvakuum. Der Rückstand kristallisiert nach Zugabe von Cyclohexan. Man saugt ab, löst in sehr wenig Äther, bringt durch Zugabe von Ligroin wieder zur Kristallisation und erhält 13,7 g (68 % d.Th.) 2-{4-[2-(Anilinocarbonyl)-äthyl]-phenoxy}-2-methyl-propionsäureäthylester; Schmp. 60-61°C.

Das als Ausgangsprodukt verwendete 3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäureanilid wird wie folgt hergestellt:

Man rührt ein Gemisch aus 45 g 3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure, 250 ml Dimethylsulfoxid und 70 g pulverisiertem Kaliumcarbonat eine Stunde bei 80°C, gibt 75,6 g Benzylchlorid zu und erhitzt zwei Stunden auf 80-85°C. Dann wird abgesaugt, das Filtrat im Ölpumpenvakuum eingedampft und der langsam durchkristallisierende Eindampfdruckstand aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält 74 g (79 % d.Th.) 3-(4-Benzoyloxyphenyl)-propionsäurebenzylester vom Schmp. 43-44°C.

./.



2432560

Ein Gemisch aus 50 g Benzylester, 650 ml in Natronlauge und 2 ltr. Aethanol wird 7 Stunden bei 20°C gerührt. Dann stellt man mit Salzsäure auf pH 6 ein und destilliert im Vakuum das Aethanol ab. Anschließend wird stark sauer gemacht. Die Säure fällt zunächst ölig aus, erstarrt aber bald. Nach Waschen mit Wasser erhält man 34 g (92 % d.Th.) 3-(4-Benzoyloxyphenyl)-propionsäure. Aus Äthanol umkristallisiert schmilzt die Verbindung bei 122-123°C.

Zu einer Suspension von 146,8 g 3-(4-Benzoyloxyphenyl)-propionsäure in 450 ml Chloroform tropft man 105 g Thionylchlorid. Anschließend hält man drei Stunden auf Rückflußtemperatur, destilliert Chloroform und überschüssiges Thionylchlorid ab, verreibt den Eindampfrückstand mit Ligroin und saugt ab. Man erhält 142 g (90% d.Th.) rohes 3-(4-Benzoyloxyphenyl)-propionylchlorid mit dem Schmp. 53-54°C.

Zu einer Lösung von 93,1 g Anilin in 200 ml absolutem Chloroform tropft man unter Rühren eine Lösung von 137,4 g 3-(4-Benzoyloxyphenyl)-propionylchlorid in 300 ml absolutem Chloroform. Anschließend wird drei Stunden auf 60°C gehalten, dann eingedampft. Der Eindampfrückstand wird mehrmals mit verdünnter Salzsäure digeriert, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Aethanol umkristallisiert. Man erhält 122,6 g (74 % d.Th.) 3-(4-Benzoyloxyphenyl)-propionsäureanilid vom Schmp. 146-147°C.

Zu einer Lösung von 46 g 3-(4-Benzoyloxyphenyl)-propionsäureanilid in 350 ml Tetrahydrofuran gibt man 4,6 g 10%ige Palladiumkohle und hydriert nun bei Raumtemperatur und Normaldruck. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den Eindampfrückstand löst man in Natronlauge, filtriert Ungelöstes ab, säuert mit Salzsäure an, saugt ab und trocknet. Rohausbeute 32,3 g (96 % d. Th.).

Nach Umkristallisieren aus Isopropanol erhält man 3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäureanilid vom Schmp. 147-147,5°C.

509884/1179

./.

In analoger Weise erhält man:

- a) 2-{4-[2-(4-Chloranilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-2-methyl-propionsaeureaethylester  
in einer Ausbeute von 69 % mit dem Schmp. 70 - 71°C (Äther/Ligroin)

ueber folgende Zwischenstufen:

3-(4-Benzylloxyphenyl)-propionsaeure-(4-chloranilid)  
Ausbeute 85 % d. Th., Schmp. 183 - 184°C (Äthanol)

3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsaeure-(4-chloranilid)  
Ausbeute 98 % d. Th., Schmp. 162 - 163°C (Isopropanol)

- b) 2-{4-[2-(2-Methoxyanilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-2-methyl-propionsaeureaethylester  
Oeliges Produkt, wurde in 78 % Rohausbeute gewonnen und ohne weitere Reinigung zur Saeure verseift

ueber folgende Zwischenstufen:

3-(4-Benzylloxyphenyl)-propionsaeure-(2-methoxyanilid)  
Ausbeute 66 % d. Th., Schmp. 108 - 109°C (Äthanol)

3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsaeure-(2-methoxyanilid)  
Ausbeute 93 % d. Th., Schmp. 111 - 112°C (Äthanol)

- c) 2-{4-[2-(2-Methoxy-5-chloranilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-2-methyl-propionsaeureaethylester  
Oeliges Produkt, wurde in 62 % Rohausbeute gewonnen und ohne weitere Reinigung zur Saeure verseift

ueber folgende Zwischenstufen:

./.

3-(4-Benzoyloxyphenyl)-propionsaeure-(2-methoxy-5-chlor-anilid)

Ausbeute 65 % d. Th., Schmp. 118 - 119°C (Äthanol)

3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsaeure-(2-methoxy-5-chlor-anilid)

Ausbeute 92 % d. Th., Schmp. 185 - 186°C (Äthanol)

B e i s p i e l      2

2-{4-[2-(2-Methoxyanilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-essigsaeure-aethylester

Ein Gemisch aus 27,1 g 3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsaeure-(2-methoxyanilid), 27,6 g pulverisiertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat und 175 ml absolutem Butanon-2 wird unter Rühren zwei Stunden auf Rueckflußtemperatur gehalten. Dann gibt man 33,4 g Bromessigester sowie eine Spatelspitze Kaliumjodid zu und haelt 6 Stunden auf Rueckflußtemperatur. Man saugt ab, waescht den Filterkuchen mit warmem Aceton und dampft nun die vereinten Filtrate im Vakuum, zum Schluß im Oelpumpenvakuum, ein. Der Eindampfrueckstand wird mit einem Aether-Ligroin-Gemisch verruehrt, abgesaugt und mit Ligroin nachgewaschen. Nach Umkristallisieren aus Alkohol erhält man 28,8 g (81 % d.Th.) 2-{4-[2-(2-Methoxyanilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-essigsäure-aethylester mit dem Schmp. 86°C.

In analoger Weise erhält man:

a) 2-{4-[2-(4-Chloranilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-essigsaeureaethylester

Ausbeute 77 % d. Th., Schmp. 125 - 126°C (Äthanol)

b) 2-{4-[2-(2-Methoxy-5-chloranilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-essigsaeureaethylester

Ausbeute 84 % d. Th., Schmp. 84 - 85°C (Äthanol)

B e i s p i e l      32-[4-(2-Methoxyanilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-essigsaeure-aethylester

Ein Gemisch aus 38,6 g 2-(4-Hydroxyphenyl)-essigsaeure-(2-methoxy-anilid), 41,5 g pulverisiertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat und 250 ml absolutem Butanon-2 wird zwei Stunden auf Rueckflußtemperatur gehalten. Dann gibt man 58,5 g Bromessigsaeureaethylester und eine Spatelspitze Kaliumjodid zu und laßt 8 Stunden sieden. Danach wird abgesaugt und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Man dampft die vereinten Filtrate im Vakuum ein und verreibt das zurueckbleibende Oel mit Ligroin. Dabei tritt Kristallisation ein. Das Rohprodukt wird abgesaugt, in einem Gemisch aus 100 ml Essigester und 200 ml Aether geloest, mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Man dampft auf ein kleines Volumen ein, verduennt mit Aether auf 120 ml und saugt ab. Nach Umkristallisieren aus Essigester und Ligroin (7:3 Vol.) erhält man 34,9 g (68 % d.Th.) 2-[4-(2-Methoxyanilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-essigsäureäthylester vom Schmp. 74-75°C.

Das als Ausgangsprodukt verwendete 2-(4-Hydroxyphenyl)-essigsäure-(2-methoxy-anilid) wird wie folgt hergestellt:

Ein Gemisch aus 304,3 g 2-(4-Hydroxyphenyl)-essigsaeure, 553 g pulverisiertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat und 1,25 ltr. Dimethylsulfoxid wird eine Stunde bei 80°C gerührt, dann gibt man 557 g Benzylchlorid zu und haelt weitere zwei Stunden auf 80-85°C. Anschließend wird abgesaugt und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Nach dem Eindampfen der organischen Filtrate im Vakuum erhaelt man einen langsam durchkristallisierenden Rueckstand, der aus Aethanol oder Isopropanol umkristallisiert

wird. Man erhält 538,5 g (81 % d.Th.) 2-(4-Benzyloxyphenyl)-essigsäurebenzylester vom Schmp. 73-74°C.

Eine Lösung von 290 g des Benzylesters in 2 ltr. Alkohol wird mit 2 ltr. ln Kalilauge versetzt, dann 2 Stunden auf 50°C gehalten. Man stellt anschließend mit Salzsäure auf pH 5 und destilliert das Äthanol im Vakuum ab. Durch langsame Zugabe von konzentrierter Salzsäure wird nun die Säure vollständig ausgefällt. Man saugt ab und wäscht mit Wasser. Nach dem Trocknen kristallisiert man aus Alkohol um und erhält 192,3 g (91 % d.Th.) 2-(4-Benzyloxyphenyl)-essigsäure vom Schmp. 121-122°C.

Man mischt 242,3 g der Saeure mit 640 ml absolutem Chloroform, tropft unter Ruehren 175 g Thionylchlorid ein und gibt schließlich 1 ml Dimethylformamid zu. Dann wird 3 Stunden auf Rueckflußtemperatur gehalten, anschließend im Vakuum eingedampft und der Rueckstand mit Ligroin verrieben. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man 250,3 g (96 % d.Th.) rohes 2-(4-Benzyloxyphenyl)-essigsäurechlorid mit dem Schmp. 77-78°C.

Man tropft unter Ruehren eine Loesung aus 260,7 g 2-(4-Benzyloxyphenyl)-essigsaeurechlorid in 500 ml absolutem Chloroform zu einer Loesung von 246,3 g 2-Methoxyanilin in 250 ml absolutem Chloroform. Die Temperatur steigt spontan und es bildet sich ein Niederschlag. Man haelt noch ca. 30 min auf dem siedenden Wasserbad, engt dann ein und saugt kalt ab. Der Filterkuchen wird mit Chloroform, dann mit verduennter Salzsaeure und Wasser gut gewaschen, dann getrocknet und aus Alkohol umkristallisiert, wobei man 309,2 g (89 % d.Th.) 2-(4-Benzyloxyphenyl)-essigsäure-(2-methoxyanilid) vom Schmp. 76,5-77°C erhält.

./.



Man hydriert in einem Schuettelgefaeß 3,0 g 10%ige Palladiumkohle in 50 ml Dimethylformamid vor, gibt 88,7 g in 250 ml Dimethylformamid geloestes 2-(4-Benzyloxyphenyl)-essigsaeure-(2-methoxy-anilid) zu und hydriert nun bei Raumtemperatur. Der Katalysator wird abfiltriert und die fluessige Phase im Vakuum eingedampft. Man loest das zurueckbleibende Oel in verduennter Natronlauge, filtriert und saeuert mit Salzsaeure an. Der ausfallende Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol erhaelt man 62,4 g (95 % d.Th.) 2-(4-Hydroxyphenyl)-essigsaeure-(2-methoxy-anilid) vom Schmp. 139-140°C.

In analoger Weise erhaelt man:

a) 2-[4-(4-Chloranilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-essigsaeure-aethylester

Nach dem Abdestillieren des Butanon-2 bleibt ein kristalliner Rueckstand, der in Chloroform aufgenommen wird. Man extrahiert mit verduennter Natronlauge, waescht mit Wasser neutral, trocknet, dampft ein und kristallisiert aus Benzol um.

Ausbeute 94 % d. Th., Schmp. 123 - 124°C

ueber folgende Zwischenstufen:

2-(4-Benzyloxyphenyl)-essigsaeure-(4-chloranilid)

Ausbeute 87 % d. Th., Schmp. 125 - 126°C (Aethanol)

2-(4-Hydroxyphenyl)-essigsaeure-(4-chloranilid)

Ausbeute 97 % d. Th., Schmp. 167 - 168°C (Aethanol)

b) 2-[4-(2-Methoxy-5-chloranilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-essigsaeureaethylester

Ausbeute 87 % d. Th., Schmp. 108 - 109°C (Aethanol)

ueber folgende Zwischenstufen:

2-(4-Benzoyloxyphenyl)-essigsaeure-(2-methoxy-5-chlor-anilid)

Ausbeute 74 % d. Th., Schmp. 164 - 165°C (Aethanol)

2-(4-Hydroxyphenyl)-essigsaeure-(2-methoxy-5-chlor-anilid)

Ausbeute 94 % d. Th., Schmp. 151 - 152°C (Aethanol)

c) 2-[4-(4-Methylanilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-essigsaeure-aethylester

Ausbeute 71 % d. Th., Schmp. 113 - 114°C (Aethanol)

ueber folgende Zwischenstufen:

2-(4-Benzoyloxyphenyl)-essigsaeure-(4-methylanilid)

Ausbeute 85 % d. Th., Schmp. 153 - 154°C (Isopropanol)

2-(4-Hydroxyphenyl)-essigsaeure-(4-methylanilid)

Ausbeute 86 % d. Th., Schmp. 145 - 146°C (Isopropanol)

B e i s p i e l    4

2-[4-(4-Chloranilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsaeureaethylester

Man erhitzt ein Gemisch aus 39,3 g 2-(4-Hydroxyphenyl)-essigsaeure-(4-chlor-anilid), 41,5 g pulverisiertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat und 250 ml wasserfreiem Butanon-2 zwei Stunden auf Rueckflußtemperatur. Dann gibt man 73 g 2-Brom-2-methyl-propionsaeureaethylester und eine Spatelspitze Kaliumjodid zu und laeßt 18 Stunden sieden. Danach wird abgesaugt und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Man dampft die vereinten Filtrate im Vakuum ein, loest den Eindampfrueckstand in Chloroform oder Aether und schuetzelt mit verduennter Natronlauge aus. Anschließend wird mit Wasser gewaschen, ueber Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rueckstand aus Essigester umkristallisiert.

Man erhält so 45,5 g (81 % d.Th.) 2-4-(4-Chloranilinocarbonylmethyl)-phenoxy 7-2-methyl-propionsäureäthylester vom Schmp. 119-120°C.

In analoger Weise erhält man:

a) 2-[4-(2-Methoxy-5-chloranilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäureäthylester  
aus 2-(4-Hydroxyphenyl)-essigsäure-(2-methoxy-5-chlor-anilid) und 2-Brom-2-methyl-propionsäureäthylester.  
Ausbeute 78 %, Schmp. 77 - 78°C (aus wenig Aether)

b) 2-[4-(2-Methoxyanilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäureäthylester  
aus 2-(4-Hydroxyphenyl)-essigsäure-(2-methoxy-anilid) und 2-Brom-2-methyl-propionsäureäthylester.  
Ausbeute 68 % d. Th., farbloses Öl.

### B e i s p i e l      5

#### 2-4-(2-Methoxyanilinocarbonylmethyl)-phenoxy 7-essigsäure

Zu einer Suspension von 29,0 g 2-[4-(2-Methoxyanilinocarbonylmethyl)-phenoxyessigsäure-äthylester in 300 ml Methanol gibt man 90 ml 2n Kalilauge, wobei zunächst eine klare Lösung entsteht, dann aber ein Niederschlag ausfällt. Man hält 2 Stunden auf 40 bis 45°C, verdünnt dann mit Wasser und versetzt bis zur sauren Reaktion mit Salzsäure. Die ausfallende Säure wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und schließlich aus Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute 22,4g (84% d.Th.), Schmp. 138-139°C.

./.

509884/1179

In analoger Weise werden aus den entsprechenden Äthylestern die folgenden Säuren dargestellt:

- a) 2-[4-(4-Chloranilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-essigsaeure  
Hier (wie auch in einigen anderen Faellen) blieb waehrend der ganzen Reaktion eine Suspension erhalten.  
Ausbeute 90 % d. Th., Schmp. 207 - 208°C (Aethanol)
- b) 2-[4-(2-Methoxy-5-chloranilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-essigsaeure  
Hier ist die Zugabe von sehr viel Methanol noetig, um die Suspension ruehrbar zu halten.  
Ausbeute 83 % d. Th., Schmp. 167 - 168°C (Aethanol)
- c) 2-[4-(4-Methylanilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-essigsaeure  
Auch hier wurde sehr viel Methanol zugegeben, da das bereits ausgefallene Kaliumsalz einen dicken Brei bildet.  
Ausbeute 80 % d. Th., Schmp. 209 - 210°C (Eisessig)
- d) 2-[4-(4-Chloranilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsaeure  
Ausbeute 85 % d. Th., Schmp. 197 - 198°C (Aethanol)
- e) 2-[4-(2-Methoxy-5-chloranilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsaeure  
Ausbeute 92 % d. Th., Schmp. 146 - 147°C (Isopropanol)
- f) 2-[4-(2-Methoxyanilinocarbonylmethyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsaeure  
Ausbeute 87 % d. Th., Schmp. 129 - 130°C (Aethanol und Ligroin 1:1 Vol.)
- g) 2-[4-[2-(4-Chloranilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy]-essigsaeure  
Ausbeute 91 % d. Th., Schmp. 201 - 202°C (Aethanol)

h) 2-{4-[2-(2-Methoxy-5-chloranilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-essigsaeure

Ausbeute 84 % d. Th., Schmp. 133 - 134°C (Aethanol)

i) 2-{4-[2-(2-Methoxyanilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-essigsaeure

Ausbeute 90 % d. Th., Schmp. 152 - 153°C (Aethanol)

j) 2-{4-[2-(Anilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-2-methyl-propionsaeure

Ausbeute 95 % d. Th., Schmp. 144 - 145°C (Aethanol)

k) 2-{4-[2-(4-Chloranilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-2-methyl-propionsaeure

Ausbeute 93 % d. Th., Schmp. 189 - 190°C (Aethanol)

l) 2-{4-[2-(2-Methoxy-5-chloranilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-2-methyl-propionsaeure

Ausbeute 75 % d. Th., Schmp. 126 - 127°C (Aethanol)

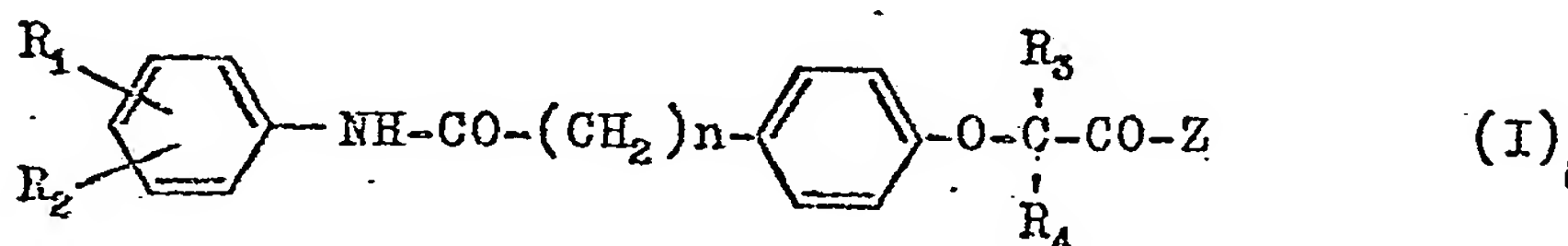
m) 2-{4-[2-(2-Methoxyanilinocarbonyl)-aethyl]-phenoxy}-2-methyl-propionsaeure

Ausbeute 68 % d. Th., Schmp. 112°C (Aethanol)



P a t e n t a n s p r ü c h e

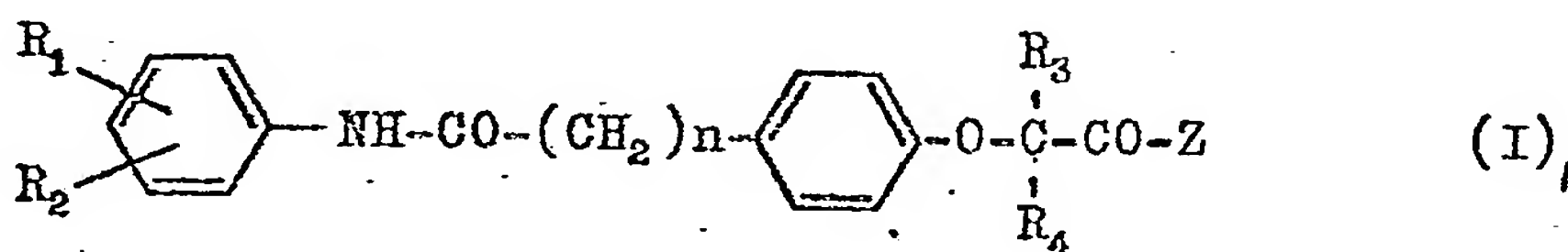
1. Phenoxyalkylcarbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



in welcher  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff, Halogen, eine  
niedere Alkoxy- oder eine niedere Alkylgruppe,  
 $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff oder eine niedere Alkyl-  
gruppe,  $n$  die Zahlen 1 bis 3 und  $Z$  eine Hydroxy-  
oder niedere Alkoxygruppe bedeuten,

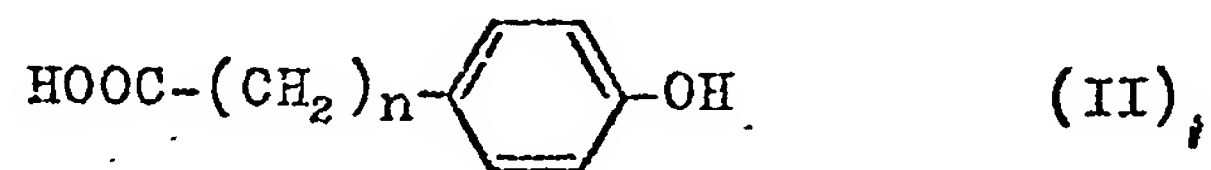
sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Phenoxyalkylcarbonsäurederivaten  
der allgemeinen Formel I

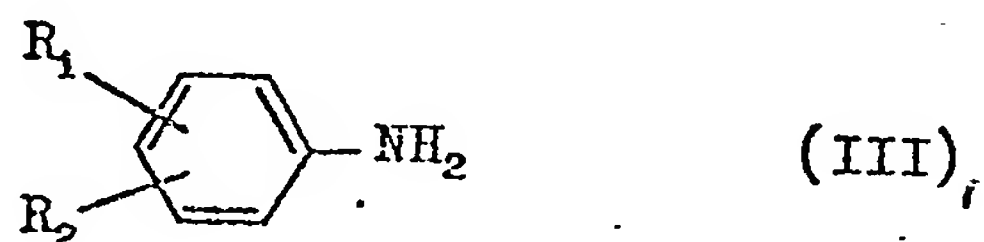


in welcher  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff, Halogen, eine  
niedere Alkoxy- oder eine niedere Alkylgruppe,  
 $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff oder eine niedere Alkyl-  
gruppe,  $n$  die Zahlen 1 bis 3 und  $Z$  eine Hydroxy-  
oder niedere Alkoxygruppe bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Derivat einer Carbonsäure der allgemeinen Formel II

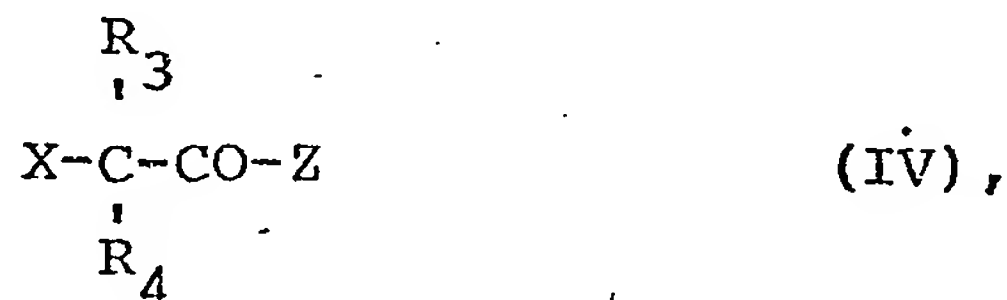


in welcher n die obengenannte Bedeutung hat, gegebenenfalls unter intermediärem Schutz der Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise mit einem Anilin der allgemeinen Formel III



worin  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die obengenannte Bedeutung haben, bzw. einem reaktiven Derivat desselben,

und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und Z die oben angegebene Bedeutung haben und X eine reaktive Gruppe darstellt,

oder für den Fall, daß  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  niedrigere Alkylgruppen bedeuten, mit einem Gemisch aus einem aliphatischen Keton, einem Alkali-

hydroxid und Chloroform umgesetzt, worauf man gegebenenfalls den Substituenten Z anschließend an die Kondensation in an sich bekannter Weise umwandelt und die erhaltenen Verbindungen I gewünschtenfalls in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.

3. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln mit lipidsenkender Wirkung.
4. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I als Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln mit antibiotischer Wirkung.
5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der Formel I.